



TITLE:

尿路変更術後の機能低下腎に対する イソソルバイドの使用経験

AUTHOR(S):

近藤, 和秀; 渡辺, 康介; 秋山, 喜久夫; 金子, 宏; 内田,
睦

CITATION:

近藤, 和秀 ...[et al]. 尿路変更術後の機能低下腎に対するイソソルバイド
の使用経験. 泌尿器科紀要 1981, 27(9): 1163-1168

ISSUE DATE:

1981-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122953>

RIGHT:

尿路変更術後の機能低下腎に対する イソソルバイドの使用経験

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 渉教授）

近 藤 和 秀
渡 辺 康 介
秋 山 喜 久 夫
金 子 宏
内 田 睦

EFFECT OF ISOSORBIDE ON KIDNEY DYSFUNCTION AFTER URINARY DIVERSION

Kazuhide KONDOH, Kousuke WATANABE,
Kikuo AKIYAMA, Hiroshi KANEKO
and Mutsumi UCHIDA

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe, M.D.)*

Isosorbide was administered orally to 5 patients after urinary diversion.

An improvement of PSP test was observed in 3 cases.

There were no change on BUN, creatinine, serum sodium, potassium, chloride, hematocrit, red cell count and white cell count.

Urinary pH decreased in 4 cases and bacterial count in urine also decreased in 3 cases.

Loss of appetite was observed as side effect in 2 cases.

は じ め に

泌尿器科領域においては、尿路変更術として尿管皮膚瘻術あるいは腎瘻術がよく行なわれている。これら尿路変更術後患者においては、(1) 腎瘻設置による腎実質の直接的破壊、(2) カテーテル留置による腎実質の機械的損傷、(3) カテーテル留置による慢性腎盂腎炎の併発あるいは、(4) 腎石の合併などにより、術後年月を経るにつれて腎機能低下が徐々に認められることが多い。

そこで今回私たちは、経口的投与が可能な滲透圧利尿剤イソソルバイドを、腎機能障害防止を目的としてこれら尿路変更術後患者に投与し、その効果を検討したので報告する。

対象および方法

対象としては、京都府立医科大学泌尿器科学教室において、尿管皮膚瘻術および腎瘻術を施行した後のカテーテル留置を必要とする外来通院患者5名を、無作為に選んだ。各症例の詳細は Table 1 のごとくであった。

これら5名の対象症例に、イソソルバイド(100 ml中にイソソルバイドを70 g含有) 100 ml/dayを、1日2～3回に分けて3カ月間経口投与した。併用薬剤として、尿路感染のみられた症例に CEX, PPA, NA の各剤を投与し、結石のみられた症例にザイロリックを投与した (Table 1)。

PSP (15 分値, 60 分値), BUN, 血清 creatinine・Na・K・Cl, 赤血球数, Ht, 肝機能検査, 尿検査 (pH, 白血球数, 細菌数) の各検査を、投与前後に施行し、

Table 1. Cases

症例	氏名	年齢	性	病名	術名・	併用薬剤
1	T.Y	68	♀	子宮癌	両側 膀胱腔ろう	尿管皮膚ろう NA
2	M.S	63	♀	子宮癌	右 膀胱腔ろう	尿管皮膚ろう CEX
3	Y.Y	58	♀	子宮癌	両側 尿管腔ろう	尿管皮膚ろう PPA
4	K.U	64	♂	膀胱癌	両側 尿管皮膚ろう	NA ザイロリック
5	T.N	69	♂	膀胱癌	両側 尿管皮膚ろう	CEX ザイロリック

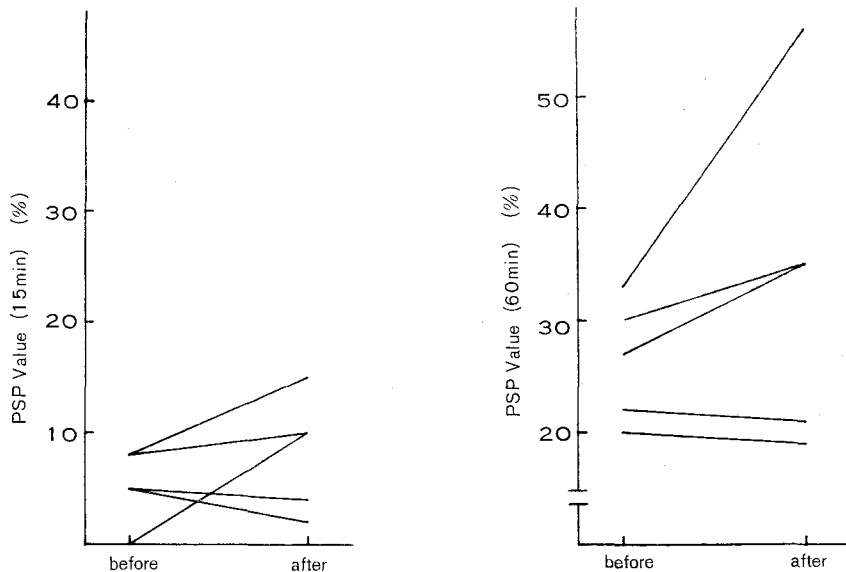


Fig. 1. Variations of PSP value before and after administration of Isosorbide.

それぞれ比較検討した。

尿量，尿滲透圧は必要な検査項目であると思われたが，対象が外来通院患者であったため測定できなかった。患者の主観として，尿量の増加が認められたり，尿が清明となったという意見も検討に加えた。

結 果

PSP (Fig. 1): 投与前後の PSP は，15分値では5例中3例が上昇，2例がわずかに低下した。60分値でも5例中3例が上昇，2例がわずかに低下した。PSP 平均値は，投与前は15分値5.2%，60分値26.4%，投与後は15分値8.2%，60分値33.2%であり，投与後に有意の差をもって PSP 値の上昇をみた。

BUN (Fig. 2): 5例中4例が軽度上昇し，1例がわずかに低下した。その範囲は2~3 mg/dl であり，全体的にみて投与前後の BUN の変動は少なかった。

平均値では投与前 22.0 mg/dl，投与後 23.6 mg/dl であった。

血清 creatinine (Fig. 3): 5例中3例が上昇し2例が低下したが，ほぼ正常範囲内での変動であった。平均値では投与前 1.48 mg/dl，投与後 1.62 mg/dl であった。

血清 Na (Fig. 4): すべての症例において投与前後の血清 Na 値は正常範囲内，低 Na 血症はみられなかった。平均値では投与前 140 mEq/L，投与後 141 mEq/L であった。

血清 K (Fig. 5): 投与後に軽度の高 K 血症，低 K 血症を各1例みとめた。残りの3例は正常範囲内を変動していた。平均値では投与前 4.5 mEq/L，投与後 4.1 mEq/L であった。

血清 Cl (Fig. 6): 5例中2例に投与後に高 Cl 血症を認めた。その他の症例は正常値を示した。平均値

では投与前 105 mEq/L, 投与後 108 mEq/L であった。

Ht (Fig. 7): 5 例中 2 例がわずかに上昇, 2 例が低下, 1 例は不変であった。

赤血球数 (Fig. 7): 5 例中 2 例がわずかに上昇, 1 例が低下, 2 例が不変であった。

Ht, 赤血球数においては変動はほとんどみられず有

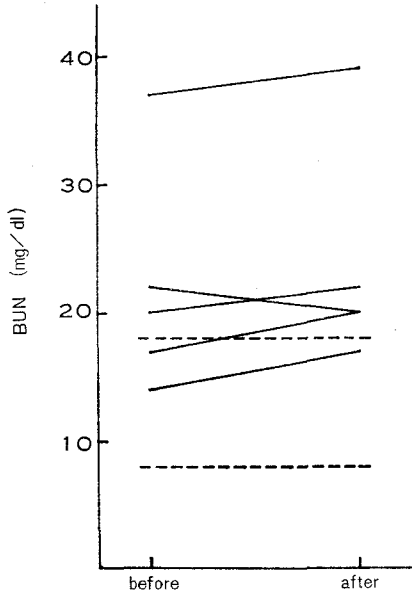


Fig. 2. Variations of BUN level before and after administration of Isosorbide.

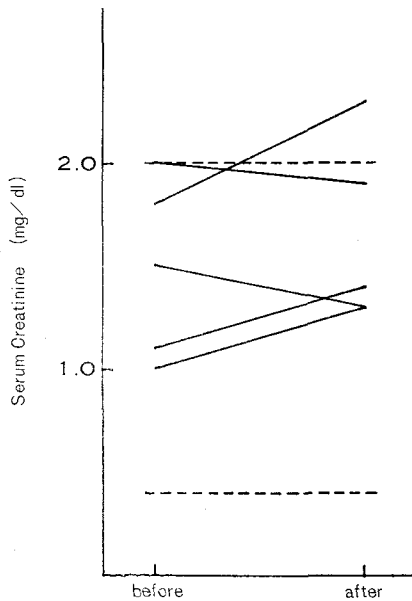


Fig. 3. Variations of serum creatinine level before and after administration of Isosorbide.

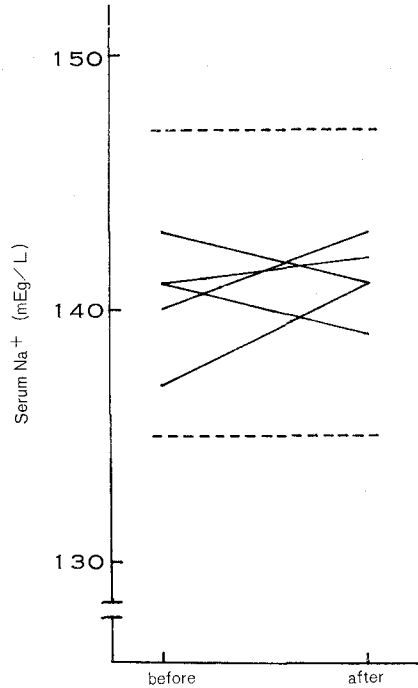


Fig. 4. Variations of serum Na level before and after administration of Isosorbide.

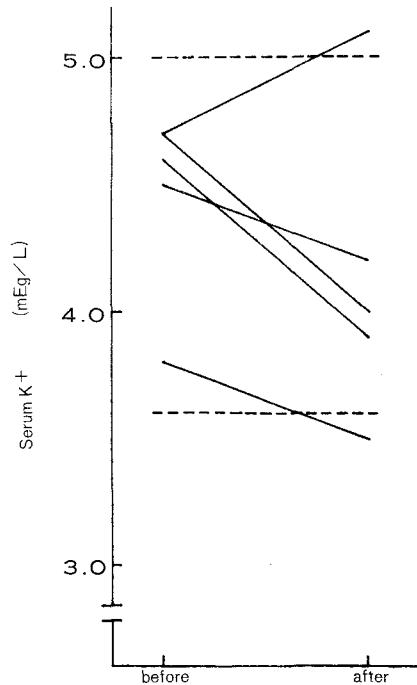


Fig. 5. Variations of serum K level before and after administration of Isosorbide.

意の差はなかった。

検尿所見 (Fig. 8): 尿 pH は 5 例中 4 例が低下, 1 例が不変であった。すなわちアルカリ尿から中性あるいは酸性尿へと変化した。尿中白血球数は 5 例中 2 例が減少, 3 例が増加を示した。尿中細菌数は 5 例中 3

例が減少し, 1 例は不変であり, 1 例は無菌尿のままであった。

肝機能検査: 5 例中 2 例に投与前後を通じて慢性疾患にみられる ZTT, TTT の軽度上昇がみられた。その他, GOT, GPT, Al-P には異常なかった。

自覚所見: 5 例中 2 例に尿量の増加と尿の清澄を認めた。

副作用: 2 例が食欲不振と胃腸症状を訴え, 他は, 特に明らかな副作用はなかった。

考 察

イソソルバイド (Isosorbide) は, 1927年 Müller および Hoffmann¹⁾ によって初めて合成された無色吸湿性の結晶であり, 6 価の糖アルコールのソルビトールより 2 分子の水が脱水されたもので, 構造式は Fig. 9 のごとくである。融点 $61\sim 63^{\circ}\text{C}$, 沸点 $160\sim 163^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{24.4} = +44.8$ (in H_2O , $\text{C}=2.22$) の物性値をもち, 苦味を呈し, 水・アルコール・クロロホルム・ジオキサン・酢酸に易溶である。

吸収・排泄については, Wise²⁾ は Cl^{14} ラベルのイソソルバイドをイヌに経口投与し, 98%が胃腸管から吸収され, その97%が尿中に, 3%が糞便中に排泄されたと報告し, Skinaberger³⁾ もイヌにおいて同様の報告をした。Trean⁴⁾ はラットに経口投与し, 24時間で尿中に95%以上, 糞便中および胃腸管は2.5%, 骨格に0.5%排泄され尿中排泄物96%がイソソルバイドのままで残りはエステル化されたものであったと述べ

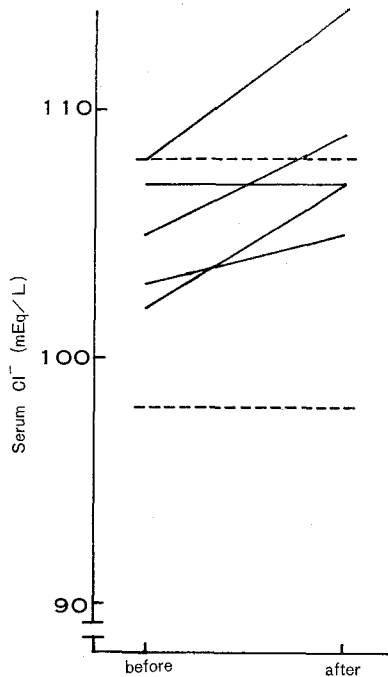


Fig. 6. Variations of serum Cl level before and after administration of Isosorbide.

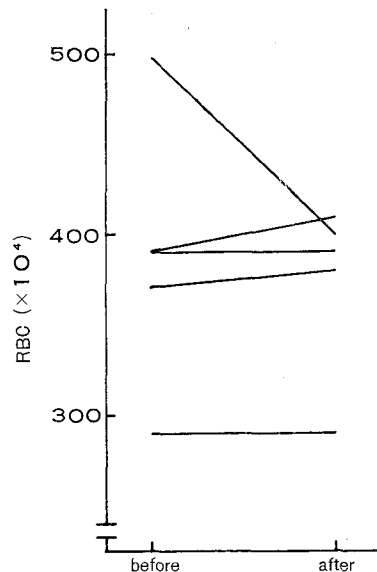
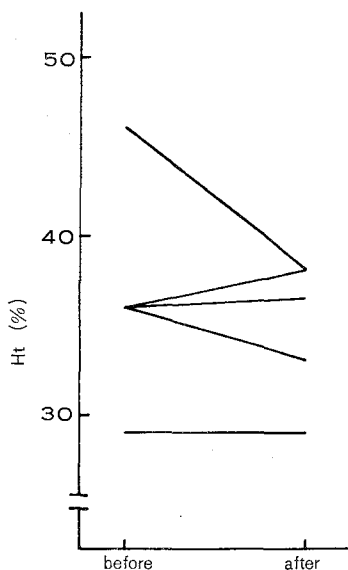


Fig. 7. Variations of Ht value and red cell count before and after administration of Isosorbide.

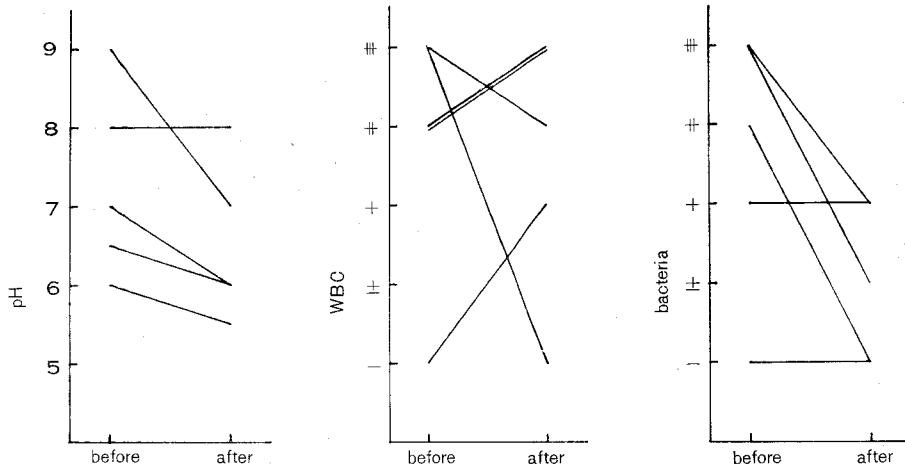


Fig. 8. Variations of urinary pH, WBC and bacteria before and after administration of Isosorbide.

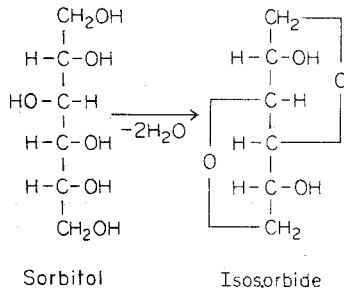


Fig. 9. Chemical structure of Isosorbide.

た。井上⁵⁾は家兎に経口投与し、48時間で尿中に経口投与量の92~97%、糞便中に1.3%が排泄され、尿中排泄物中の92%がイソソルバイドのままの形であったと報告した。

毒性については Treon⁴⁾は、ラット・マウス双方ともに LD₅₀は24~28 g/kg、McCurdy⁶⁾はイヌにおいて LD₅₀は31 g/kg以上と報告した。その他の臓器などに対する影響は全く報告されていない。

一方、イソソルバイドの腎に対する作用には多くの報告がある。

経時的にみると利尿効果の高値はマンニトールに劣るが、Smith⁷⁾の報告によるように、尿細管から多少吸収されるために持続時間が長く、総利尿効果は静脈内投与された尿素やマンニトールなどとほぼ等しい。

有効性については、McCurdy⁶⁾、Shinaberger³⁾のラット、イヌにおける実験において、1~3 g/kgを経口投与したとき、最低有効濃度を得られることを報告し、山浦⁸⁾により投与量と尿量に相関を示すことが報告された。

Shinaberger³⁾、井上⁵⁾は、動物実験において経口投与後30分で利尿効果を現し、1~2時間で最高となり、以後ゆるやかに減少し3~7時間有効であったと報告した。

宮崎⁹⁾は、イヌにおいてイソソルバイドがいくぶん早い程度の結果であったが、持続時間においては210分以上と、他の2倍以上であると報告した。また宮崎は一侧が健腎で他側が軽度水腎(患腎)の症例においてイソソルバイドの利尿の状態を観察したところ、健側におけると同様に患側においても尿量が同等に増加し、患側腎においても健側腎と大差なく利尿効果を期待できることを報告した。鍛塚¹⁰⁾は分腎機能検査で健側腎と結石腎のRPFを比較し、ともに増加を認めることを報告した。

今回、わたくしたちがイソソルバイドを投与した5症例の腎機能は、PSP 15分値においてかなり低下が認められた。しかし、これら症例のイソソルバイド3ヵ月間投与後の腎機能は、5例中3例において改善していた。恐らく慢性機能障害腎に対して、イソソルバイドが腎血流の増大を招来させ、腎機能の改善が得られたものと思われた。しかし、血清BUNおよびcreatinineの投与前後における大きな変動は認められなかった。

イソソルバイドの利尿作用により、2次的に尿細管中のNaの再吸収を減少させるためにおこるNaの尿排泄の増加については、Troncale¹¹⁾は患者に1 g/kg経口投与し、尿排泄はわずかに増加し、血清Naは不変であったと報告している。一方Wise²⁾はイヌにおいて同様の結果を得ている。

血清ClおよびKについて山浦⁸⁾は、血清Clは

Na に平行して排泄され、血清Kは排泄増加はほとんど認められないと報告した。

私たちの5症例も、長期投与にもかかわらず、血清電解質には血清 Na, K, Cl ともほとんど変動は認められなかった。

Ht については、宮崎⁹⁾の報告によればイソソルバイド投与後 180 分までは水血症により有意に低下しているが、投与後利尿効果が消失すれば正常に復すると述べている。私たちの5症例において、イソソルバイド投与 180 分までのデータはないが、それ以後の Ht 値についての検討では、宮崎の報告と同じく投与後の大きな変動は認められなかった。

尿所見の上からは、細菌数の減少が5例中3例にみられ、pH の減少が5例中4例に認められた。すなわち、腎機能の改善につながる感染傾向の軽快が認められた。尿量および尿滲透圧測定については対象が外来通院の患者であったため不可能であった。ただ、患者の主観として5症例中2症例に明確な尿量の増加と尿の清明を認めたことは、本剤が利尿作用による尿路感染改善に一役買ったものと推察された。

最後に副作用として3カ月目に2症例にみられた食欲不振は、イソソルバイドの味覚感覚に起因しているように思われた。

結 語

経口滲透圧利尿剤であるイソソルバイドを、尿管皮膚瘻術および腎瘻術の尿路変更術後の5症例に3カ月間経口投与し、腎機能低下に対する予防効果を検討し、つぎの結果を得た。

1) 5症例中3症例において、イソソルバイド投与

後 PSP 15分値および60分値の上昇が認められた。

2) イソソルバイド投与前後において、血清 creatinine, BUN, 血清 Na, K, Cl には有意の変動は認められなかった。

3) イソソルバイド投与前後において、Ht, 赤血球数の有意の変動は認められなかった。

4) イソソルバイド投与後、5症例中4例に尿 pH の下降が認められた。

5) イソソルバイド投与後、尿中白血球数の変動には一定の傾向は認められなかったが、尿中細菌数は5症例中3例において減少していた。

文 献

- 1) Müller, Hoffmann: German Patent 488: 602, 1927, US Patent 1757: 468, 1930
 - 2) Wise BL et al: J Neurosurgery 2: 183, 1966
 - 3) Shinaberger JH et al: Clin Res 13: 314, 1965
 - 4) Treon JF et al: Proc Soc Exp Biol Med 119: 39, 1965
 - 5) 井上陽一・ほか: 薬剤学 27: 305, 1968
 - 6) McCurdy DH et al: Proc Soc Biol Med 24: 258, 1965
 - 7) Smith WW et al: J Biol Chem 135: 231, 1940
 - 8) 山浦和子・ほか: Isosorbide の血清濃度について未発表
 - 9) 宮崎 重・ほか: 診療と新薬 6: 407, 1969
 - 10) 飯塚 寿・ほか: 皮膚と泌尿 30: 173, 1968
 - 11) Troncale FJ et al: Am J Med Sci 251: 188, 1966
- (1981年1月8日受付)